

## Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания (часть 4)

**Резюме.** В обзоре литературы представлены современные данные об антиоксидантных витаминах — аскорбиновой кислоте и токофероле. Показано их антиоксидантное и иммуномодулирующее действие при заболеваниях органов дыхания.

**Ключевые слова:** заболевания органов дыхания; антиоксидантная система; медикаментозное управление

### Введение

Витамины (С, Е, А) оказывают выраженное влияние на окислительно-восстановительное состояние биологических систем и относятся к скавенджерным антиоксидантам. Данный обзор посвящен антиоксидантному и иммуномодулирующему действию витаминов С, Е.

### Витамин С (аскорбиновая кислота)

Аскорбиновая кислота является лактоном 2,3-диэнол-1-гулоновой кислоты. Она впервые открыта в 1928 году венгерским ученым Альбертом Сент-Дьердьи, который выделил из красного перца, апельсинового и капустного соков и коры надпочечников неустойчивое вещество с сильно выраженными восстановительными свойствами и вначале назвал гексуроновую кислотой, а затем аскорбиновой, учитывая ее антискорбутное (скорбут — цинга) действие. Альберт Сент-Дьердьи за открытие витамина С получил Нобелевскую премию. Химическая формула аскорбиновой кислоты была предложена Edmund Hirst в 1933 году [4]. Аскорбиновая кислота синтезируется не только растениями, но и живот-

ными. Исключение составляют человек, приматы, морские свинки, у которых отсутствует фермент L-гулонолактон-оксидаза (GLO), участвующий в синтезе аскорбиновой кислоты из непосредственного предшественника — 2-кето-L-гулонолактона. В геноме человека идентифицирован псевдоген *GULO*, который представляет собой функционально неактивный ген фермента как результат эволюционной потери экзонов [21, 31]. Во избежание развития витамин С-дефицитного состояния человеку необходимо получать экзогенную аскорбиновую кислоту в средней дозе 1 мг/кг в сутки [26].

### Антиоксидантное действие

Аскорбиновая кислота благодаря наличию в молекуле диэнольной группы является донором электронов, поэтому она обладает выраженными восстанавливающими свойствами. Окисляясь, аскорбиновая кислота легко переходит в дегидроформу — дегидроаскорбиновую кислоту. Данный процесс происходит в результате отдачи двух протонов и двух электронов. Аскорбиновая кислота, жертвуя свои электроны, предотвращает окисление других биосоединений и



отдает свои электроны последовательно. Так, после потери одного электрона образуется относительно стабильный и малореакционный аскорбил-радикал (семидегидроаскорбиновая кислота). Потеря второго электрона приводит к образованию дегидроаскорбиновой кислоты. Аскорбилрадикал и дегидроаскорбиновая кислота могут быть восстановлены до аскорбиновой кислоты по меньшей мере тремя различными ферментативными путями. Однако у человека не весь объем окисленных форм восстанавливается до аскорбиновой кислоты, так как часть дегидроаскорбиновой кислоты необратимо гидролизуеться до 2,3-дикетоглулоновой кислоты, которая в последующем метаболизируется в ксилону, ксилонаты, ликсонаты и оксалаты. Формирование оксалатов из аскорбиновой кислоты имеет определенное клиническое значение, поскольку гипероксалурия может привести к возникновению оксалатных камней в почках. При физиологических условиях 99,95 % витамина С в организме человека находится в виде моноаниона аскорбиновой кислоты ( $\text{AscH}^-$ ) [9, 54].

В респираторном тракте аскорбиновая кислота находится в секрете на удалении примерно в 20 и 130 мкм от поверхности эпителиальных клеток и непосредственно в клетках ткани легкого [20], где она восстанавливает широкий спектр окислителей: 1) соединения с неспаренными электронами, такие как активные кислородсодержащие (супероксид анион-радикал, гидроксильный радикал, перекисные радикалы), азотсодержащие радикалы; 2) реактивные нерадикальные соединения, в том числе озон, хлорноватистую кислоту, нитрозамины и другие нитрующие соединения; 3) соединения, которые образуются в результате реакций с представителями первых двух классов, например  $\alpha$ -токофероксил-радикал; 4) железо- и медьсодержащие соединения, участвующие в окислительно-восстановительных реакциях [54].

Аскорбиновая кислота может проявлять не только антиоксидантное, но и в определенных условиях прооксидантное действие [29]. Так, аскорбиновая кислота в экстрацеллюлярной жидкости проявляет прооксидантные свойства при наличии достаточной концентрации ионов железа или меди. В экстрацеллюлярной жидкости при средних концентрациях она, теряя один электрон и протон, преобразуется в аскорбат-радикал ( $\text{Asc}^{\bullet-}$ ). Передача электрона ионам  $\text{Fe}^{3+}$  приводит к их восстановлению до  $\text{Fe}^{2+}$ . В последующем  $\text{Fe}^{2+}$  передает электрон молекуле кислорода, что приводит к образованию супероксида анион-радикала ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), который дисмутирует в  $\text{H}_2\text{O}_2$ . В кровеносном русле данные реакции ингибируются, в частности образование  $\text{Asc}^{\bullet-}$  ингибируется мембранными протеинами эритроцитов и/или крупными белками сыворотки крови, которые не диффундируют в межклеточное пространство, а  $\text{H}_2\text{O}_2$  нейтрализуется каталазой и глутатионпероксидазой [32]. Другим фактором, который определяет характер действия аскорбиновой кислоты, является ее концентрация: при низких концентрациях она проявляет прооксидантные, а при высоких кон-

центрациях — антиоксидантные свойства [13]. Основным ингибитором прооксидантного действия аскорбиновой кислоты является восстановленный глутатион [29], также прооксидантным эффектам аскорбиновой кислоты противодействуют мочевая кислота, витамин Е [2].

### Иммуномодулирующее действие

Аскорбиновая кислота активно влияет и на состояние иммунной системы. Она стимулирует фагоцитарную активность макрофагов, пролиферативный ответ В- и Т-лимфоцитов, продукцию IL-2 и IL-6 [28, 33]. Высокие дозы аскорбиновой кислоты значительно увеличивают секрецию IFN- $\gamma$  и снижают эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки респираторного тракта, в частности у мышей с экспериментальной бронхиальной астмой [14]. Снижение уровня концентрации аскорбиновой кислоты в сыворотке крови обнаружено при различных хронических заболеваниях органов дыхания. Аскорбиновая кислота применяется не только при хронических, но и при острых заболеваниях респираторного тракта [15]. Однако, несмотря на позитивные результаты многочисленных контролируемых испытаний эффективности аскорбиновой кислоты, вопрос о необходимости ее применения при острых респираторных инфекциях остается достаточно спорным. Значительная группа исследователей показала, что терапия высокими дозами аскорбиновой кислоты в начале острых респираторных инфекций не способствует уменьшению продолжительности и тяжести симптомов заболевания у взрослых пациентов и профилактическое назначение витамина С не сопровождается достоверным снижением частоты респираторных инфекций. Применение аскорбиновой кислоты при респираторных инфекциях сопровождается достоверным клиническим эффектом только у лиц, которые занимаются тяжелым физическим трудом или пребывают в низкотемпературных условиях [24, 53, 54]. Эффективность терапии аскорбиновой кислотой у детей также вызывает обоснованные сомнения [55]. Сочетание аскорбиновой кислоты с цинком достоверно снижает риск развития респираторных инфекций [34]. Richard Nahas и Agneta Balla [37] считают, что, несмотря на невысокую клиническую эффективность аскорбиновой кислоты, она может быть рекомендована в дозах до 1 г/сут для профилактики простудных заболеваний у взрослых и детей. Аскорбиновая кислота играет важную роль в антиоксидантной защите тканей респираторного тракта. Дефицит аскорбиновой кислоты в мокроте у больных бронхиальной астмой может быть одним из основных факторов развития бронхоконстрикции [10]. Согласно данным эпидемиологических исследований высокий уровень употребления витамина С ассоциирован с низким риском развития бронхиальной астмы. Однако клиническая эффективность назначения витамина С при проведении профилактики или лечения бронхиальной астмы в связи с противоречивыми результатами различных исследований



окончательно не доказана [6, 22, 42]. В настоящее время согласно результатам Кокрановского анализа недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований для того, чтобы рекомендовать назначение витамина С при лечении бронхиальной астмы [30]. Согласно данным Horst Fischer, Christian Schwarzer и Beate Illek [25], увеличение внутриклеточной концентрации аскорбата стимулирует активность CFTR за счет как активации апикальной аденилатциклазы, так и изменения окислительно-восстановительного состояния CFTR. Способность аскорбиновой кислоты модулировать активность CFTR [47] позволяет считать, что ее назначение показано больным с муковисцидозом [8].

### Витамин Е ( $\alpha$ -токоферол)

Одним из жирорастворимых низкомолекулярных антиоксидантов является витамин Е, который впервые был идентифицирован сотрудниками Университета Беркли, штат Калифорния, Herbert McLean Evans и Katharine Scott Bishop в 1922 году как фактор, необходимый для репродукции крыс [38]. К группе витамина Е относят метильные производные токола и токотриенола. По строению они очень близки. В их структуре имеются ароматический спирт токол и боковая изопреноидная цепь, которая у токоферолов полностью гидрирована, а у токотриенолов — нет. Все компоненты природного витамина Е ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токоферол и соответствующие  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -токотриенол) обладают приблизительно равной антиоксидантной активностью *in vitro*. Естественные формы  $\alpha$ -токоферола являются RRR- $\alpha$ -токоферолами, т.е. хиральные атомы углерода в положениях 2, 4' и 8 имеют R-конфигурацию. В связи с наличием хирального атома углерода в положении 2  $\alpha$ -токоферол является мощным антиоксидантным агентом, который ингибирует перекисное окисление липидов. Большинство других родственных  $\alpha$ -токоферолу соединений, так же как и его синтетические производные (например токоферилсукцинат), потенциально токсично для клетки [1, 3, 12, 16, 23, 36].

### Антиоксидантное действие

Витамин Е (ВитЕОН) в 1000 раз быстрее, чем полиненасыщенные жирные кислоты, реагирует с перекисными радикалами ( $\text{ROO}^\bullet$ ). Токоферол через свои гидроксильные группы вступает в реакцию с  $\text{ROO}^\bullet$ , образуя соответствующие гидроперекиси липидов и более стабильный и менее радикально активный, чем  $\text{ROO}^\bullet$ ,  $\alpha$ -токофероксил-радикал (ВитЕО $^\bullet$ ). ВитЕО $^\bullet$  восстанавливается, окисляя аскорбиновую кислоту [18, 41, 49]. Установлено, что  $\alpha$ -токоферол ингибирует РКС- $\alpha$  путем активации фосфатаз.  $\alpha$ -токоферол, ингибируя РКС-ассоциированное фосфорилирование субъединицы p47phox НАДФН-оксидазы в человеческих моноцитах, подавляет перемещение p47phox к цитоплазматической мембране, что нарушает процесс сборки НАДФН-оксидазы и генерацию АКМ [7, 51, 56].

Мембраноассоциированные токоферолы активно выполняют непосредственную антиоксидантную защиту, предохраняя наружный липидный слой мембран от перекисной модификации, так как пространственно приближены к месту генерации АКМ. Ингибируя возбуждение РКС- $\alpha$ , токоферолы подавляют генерацию супероксид анион-радикала [18].

### Иммуномодулирующее действие

Помимо антиоксидантного действия  $\alpha$ -токоферол на посттрансляционном уровне ингибирует липоксигеназы (LOX), фосфолипазу A2 и активирует протеинфосфатазу 2A, диацилглицеролкиназу. На транскрипционном уровне  $\alpha$ -токоферол модулирует активность гена скавенджер-рецептора, протеина-переносчика  $\alpha$ -токоферола,  $\alpha$ -тропомиеозина, матриксной металлопротеиназы-19 и коллагеназы. Также  $\alpha$ -токоферол подавляет пролиферацию клеток, агрегацию тромбоцитов и адгезию моноцитов. Эти эффекты не связаны с антиоксидантной активностью витамина Е [7, 46, 56]. Показано, что  $\alpha$ -токоферол оказывает ингибирующее действие на воспалительный процесс в органах дыхания. В эпителиальных клетках бронхов и альвеол  $\alpha$ -токоферол ингибирует фосфорилирование двух представителей семейства MAPK — ERK1/2 и p38 и ДНК-связывание фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Данное действие приводит к подавлению секреции IL-8 и экспрессии молекул адгезии эпителиальными клетками [45, 52]. Токоферолы также участвуют в регуляции липоксигеназ и РКС. Так, в моноцитах  $\alpha$ -токоферол, непосредственно связываясь с молекулами 5-LOX и 15-LOX, подавляет их функциональную активность [7]. Ингибирование 5-LOX в активированных моноцитах человека обуславливает снижение уровня высвобождения IL-1 $\beta$ . Интересно отметить, что  $\beta$ -токоферол и тролокс, в отличие от  $\alpha$ -токоферола, не обладают данными ингибирующими свойствами [39]. Важнейшим свойством токоферолов является их способность модулировать процесс воспаления, изменяя спектр лейкоцитарного рекрутирования. Так, снижая продукцию IL-8,  $\alpha$ -токоферол подавляет привлечение нейтрофилов в очаг поражения. Действие токоферолов на активность экспрессии молекул адгезии также предопределяет клеточный состав инфильтрата. Лейкоциты во время транс-эндотелиальной миграции в воспаленную ткань связываются с такими молекулами адгезии, как ICAM-1 и VCAM-1 эндотелиальных клеток. Миграция эозинофилов в ткань легкого преимущественно зависит от уровня экспрессии VCAM-1, в то время как миграция других лейкоцитных субпопуляций зависит от уровня экспрессии молекулы адгезии ICAM-1. Возбуждение как ICAM-1, так и VCAM-1 реализуется через несколько сигнальных путей, в том числе и через РКС-ассоциированный каскад, который проявляет чувствительность к действию токоферолов. Представляет интерес миграция лейкоцитов, обусловленная VCAM-1, которая изменяется после предварительного влияния токоферолов



на эндотелиальные клетки и не изменяется после предварительного влияния токоферолов на лейкоциты. Предварительное воздействие  $\alpha$ -токоферола на эндотелиоциты тормозит, в то время как влияние  $\gamma$ -токоферола на эндотелиоциты усиливает трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Промонстрировано, что при аллергическом воспалении легких у мышей рекрутирование лимфоцитов и эозинофилов подавляется высокими дозами  $\alpha$ -токоферола [5, 17–19, 35]. Пациенты с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, муковисцидозом характеризуются низким уровнем концентрации  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови [43, 44, 48]. Применение  $\alpha$ -токоферола с учетом его противовоспалительного и антиоксидантного действия было предложено при лечении больных с бронхиальной астмой, ХОБЛ, муковисцидозом [11, 50]. К сожалению, несмотря на многочисленные экспериментальные данные, которые позволяют интерпретировать влияние витамина Е на общее состояние при воспалительных процессах и окислительном стрессе как позитивное, в настоящее время клинические испытания преимущественно свидетельствуют о том, что витамин Е не оказывает существенного влияния на течение хронических аллергических и воспалительных обструктивных заболеваний легких [27] и муковисцидоза [8, 40].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Витамины как основа иммунометаболической терапии / А.А. Савченко, Е.Н. Анисимова, А.Г. Борисов, А.Е. Кондаков. — Красноярск: Издательство КрасГМУ, 2011. — 213 с.
2. Митина А.В. Биохимические механизмы обмена глутамината и аскорбиновой кислоты при различных видах зубного протезирования: Дисс... канд. мед. наук. — 2011.
3. Петрова Г.В. Роль  $\alpha$ -токоферола в окислительном стрессе тимомитов крысы, индуцированном пероксидом водорода и менадином / Г.В. Петрова, Г.В. Донченко // Укр. біохім. журн. — 2008. — Т. 80, № 3. — С. 94–102.
4. Чупахина Г.Н. Система аскорбиновой кислоты растений. — Калининград, 1997. — 122 с.
5. Abdala-Valencia H. Vitamin E isoforms differentially regulate intracellular adhesion molecule-1 activation of PKC $\alpha$  in human microvascular endothelial cells / H. Abdala-Valencia, S. Berdnikovs, J.M. Cook-Mills // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 7. — P. e41054. doi: 10.1371/journal.pone.0041054.
6. Allen S. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and meta-analysis / S. Allen, J.R. Britton, J.A. Leonardi-Bee // Thorax. — 2009. — Vol. 64, № 7. — P. 610–619. doi: 10.1136/thx.2008.101469.
7. Azzi A. Vitamin E: non-antioxidant roles / A. Azzi, A. Stocker // Prog. Lipid. Res. — 2000. — Vol. 39, № 3. — P. 231–26. PMID:10799717.
8. Antioxidant micronutrients for lung disease in cystic fibrosis / L. Shamseer, D. Adams, N. Brown et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2010. — Vol. 12. — CD007020. doi: 10.1002/14651858.CD007020.pub2.
9. Ascorbic acid: a review of its chemistry and reactivity in relation to a wine environment / M.P. Bradshaw, C. Barril, A.C. Clark et al. // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. — 2011. — Vol. 51, № 6. — P. 479–498. doi: 10.1080/10408391003690559.
10. Ascorbic acid is decreased in induced sputum of mild asthmatics / J. Kongerud, K. Crissman, G. Hatch, N. Alexis // Inhal. Toxicol. — 2003. — Vol. 15, № 2. — P. 101–109. DOI: 10.1080/089583703044477.
11. Braga S.F. Complementary Therapies in Cystic Fibrosis: Nutritional Supplements and Herbal Products / S.F. Braga, M.M. Almogren // J. Pharm. Pract. — 2012, Nov 25. doi: 10.1177/0897190012466043.
12. Brigelius-Flohe R. Vitamin E: Function and metabolism / R. Brigelius-Flohe, M.G. Traber // FASEB J. — 1999. — Vol. 13. — P. 1145–1155. PMID: 10385606.
13. Carr A. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? / A. Carr, B. Frei // FASEB J. — 1999. — Vol. 13, № 9. — P. 1007–1024. DOI: 10.1159/000096972.
14. Chang H.H. High dose vitamin C supplementation increases the Th 1/Th 2 cytokine secretion ratio, but decreases eosinophilic infiltration in bronchoalveolar lavage fluid of ovalbumin sensitized and challenged mice / H.H. Chang, C.S. Chen, J.Y. Lin // J. Agric. Food Chem. — 2009. — Vol. 57, № 21. — P. 10471–10476. doi: 10.1021/jf902403p.
15. Comparison of plasma and intake levels of antioxidant nutrients in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy people in Taiwan: a case-control study / Y.C. Lin, T.C. Wu, P.Y. Chen et al. // Asia Pac. J. Clin. Nutr. — 2010. — Vol. 19, № 3. — P. 393–401. PMID: 20805084.
16. Configuration of the vitamin E analogue garcinoic acid extracted from Garcinia Kola seeds // F. Mazzini, M. Betti, T. Netscher et al. // Chirality. — 2009. — Vol. 21, № 5. — P. 519–524. doi: 10.1002/chir.20630.
17. Cook-Mills J.M., McCary C.A. VCAM-1 signals during lymphocyte migration: role of reactive oxygen species // Mol. Immunol. — 2002. — Vol. 39, № 9. — P. 499–508.
18. Cook-Mills J.M. Isoforms of vitamin E differentially regulate inflammation / J.M. Cook-Mills, C.A. McCary // Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug Targets. — 2010. — Vol. 10, № 4. — P. 348–366. PMID: 20923401.
19. Cook-Mills J.M. Vascular cell adhesion molecule-1 expression and signaling during disease: regulation by reactive oxygen species and antioxidants / J.M. Cook-Mills, M.E. Marchese, H. Abdala-Valencia // Antioxid. Redox. Signal. — 2011. — Vol. 15, № 6. — P. 1607–1638. doi: 10.1089/ars.2010.3522.
20. Determination of low-molecular-mass antioxidant concentrations in human respiratory tract lining fluids / A. van der Vliet, C.A. O'Neill, C.E. Cross et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276, № 2, Pt 1. — P. 289–296. PMID: 9950891.
21. Drouin G. The genetics of vitamin C loss in vertebrates / G. Drouin, J.R. Godin, B. Pagé // Curr. Genomics. — 2011. — Vol. 12, № 5. — P. 371–378. doi: 10.2174/138920211796429736.
22. Effect of vitamin C administration on leukocyte vitamin C level and severity of bronchial asthma / E. Nadi, F. Tavakoli, F. Zeraati et al. // Acta Med. Iran. — 2012. — Vol. 50, № 4. — P. 233–238. PMID: 22592572.
23. Engin K.N. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant // Mol. Vis. — 2009. — Vol. 15. — P. 855–860. PMID: 19390643.
24. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold / K.A. Heimer, A.M. Hart, L.G. Martin, S. Rubio-Wallace // J. Am. Acad. Nurse Pract. — 2009. — Vol. 21, № 5. — P. 295–300. doi: 10.1111/j.1745-7599.2009.00409.x.
25. Fischer H. Vitamin C controls the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator chloride channel / H. Fischer, C. Schwarzer, B. Illek // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101, № 10. — P. 3691–3696. DOI: 10.1073/pnas.0308393100.
26. Frei B. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? / B. Frei, I. Birlouez-Aragon, J. Lykkesfeldt // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2012. — Vol. 52, № 9. — P. 815–829. doi: 10.1080/10408398.2011.649149.
27. Impact of Adjunctive Therapy with Chlorellae vulgaris Extract on Antioxidant Status, Pulmonary Function, and Clinical Symptoms of Patients with Obstructive Pulmonary Diseases / Y. Panahi, S. Tavani, A. Sahebkar et al. // Sci. Pharm. — 2012. — Vol. 80, № 3. — P. 719–730. DOI: 10.3797/scipharm.1202-06.
28. Immunomodulatory effect of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in neonatal cord blood cells / C. Hartel, A. Puzik, W. Gopel et al. // Neonatology. — 2007. — Vol. 91, № 1. — P. 54–60. DOI: 10.1159/000096972.
29. Kang M.J. Prooxidant properties of ascorbic acid in the nigrostriatal dopaminergic system of C57BL/6 mice / M.J. Kang, S.S. Lee, H.C. Koh // Toxicology. — 2012. — Vol. 294, № 1. — P. 1–8. doi: 10.1016/j.tox.2012.01.007.



30. Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma / B. Kaur, B.H. Rowe, E. Arnold // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 1. — CD000993. doi: 10.1002/14651858.CD000993.pub3.
31. Lachapelle M.Y. Inactivation dates of the human and guinea pig vitamin C genes / M.Y. Lachapelle, G. Drouin // *Genetica.* — 2011. — Vol. 139, № 2. — P. 199–207. doi: 10.1007/s10709-010-9537-x.
32. Levine M. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries / M. Levine, S.J. Padayatty, M.G. Espey // *Adv. Nutr.* — 2011. — Vol. 2, № 2. — P. 78–88. doi: 10.3945/an.110.000109.
33. Mahapatra S.K. Immunomodulatory role of *Ocimum gratissimum* and ascorbic acid against nicotine-induced murine peritoneal macrophages in vitro / S.K. Mahapatra, S.P. Chakraborty, S. Roy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2011. — Vol. 2011. — № 734319. doi: 10.1155/2011/734319.
34. Maggini S. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold / S. Maggini, S. Beveridge, M. Suter // *J. Int. Med. Res.* — 2012. — Vol. 40, № 1. — P. 28–42. DOI: 10.1177/147323001204000104.
35. Muller W.A. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes // *Circ. Res.* — 2009. — Vol. 105, № 3. — P. 223–230. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130224.
36. Mustacich D.J. Vitamin E / D.J. Mustacich, R.S. Bruno, M.G. Traber // *Vitam. Horm.* — 2007. — Vol. 76. — P. 1–21. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)76001-6.
37. Nahas R. Complementary and alternative medicine for prevention and treatment of the common cold / R. Nahas, A. Balla // *Can. Fam. Physician.* — 2011. — Vol. 57, № 1. — P. 31–36. PMID: 21322286.
38. Niki E. A history of vitamins / E. Niki, M.G. Traber // *Ann. Nutr. Metab.* — 2012. — Vol. 61, № 3. — P. 207–212. doi: 10.1159/000343106.
39. Non-antioxidant properties of  $\alpha$ -tocopherol reduce the anticancer activity of several protein kinase inhibitors in vitro / S. Pédoboscq, C. Rey, M. Petit et al. // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 5. — P. e36811. doi: 10.1371/journal.pone.0036811.
40. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis / F. Galli, A. Battistoni, R. Gambari et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2012. — Vol. 1822, № 5. — P. 690–713. doi: 10.1016/j.bba-dis.2011.12.012.
41. Regulation of cell signalling by vitamin E / G. Rimbach, A.M. Miniñane, J. Majewicz et al. // *Proc. Nutr. Soc.* — 2002. — Vol. 61, № 4. — P. 415–425. PMID: 12691170.
42. Respiratory outcomes in early childhood following antenatal vitamin C and E supplementation / A. Greenough, S.O. Shaheen, A. Shennan et al. // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65, № 11. — P. 998–1003. doi: 10.1136/thx.2010.139915.
43. Self-reported use of vitamins and other nutritional supplements in adult patients with cystic fibrosis. Is daily practice in concordance with recommendations? / Hollander F.M., de Roos N.M., Dopheide J. et al. // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* — 2010. — Vol. 80, № 6. — P. 408–415. doi: 10.1024/0300-9831/a000025.
44. Serum levels of antioxidant vitamins (alpha tocopherol, beta carotene, and ascorbic acid) in children with bronchial asthma / O. Kalayci, T. Besler, K. Kilinç et al. // *Turk. J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 42, № 1. — P. 17–21. PMID: 10731863.
45. Sharma R.  $\alpha$ -Tocopherol attenuates NF- $\kappa$ B activation and proinflammatory cytokine IL-6 secretion in cancer bearing mice / R. Sharma, M. Vinayak // *Biosci. Rep.* — 2011. — Vol. 31. — P. 421–428. doi: 10.1042/BSR20100137.
46. Supplemental and highly elevated tocopherol doses differentially regulate allergic inflammation: reversibility of  $\alpha$ -tocopherol and  $\gamma$ -tocopherol's effects / C.A. McCarty, H. Abdala-Valencia, S. Berdnikovs, J.M. Cook-Mills // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 186, № 6. — P. 3674–3685. doi: 10.4049/jimmunol.1003037.
47. Suppression of CFTR-mediated Cl secretion of airway epithelium in vitamin C-deficient mice / Y. Kim, H. Kim, H.Y. Yoo et al. // *J. Korean. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 26, № 3. — P. 317–324. doi: 10.10346/jkms.2011.26.3.317.
48. The levels of oxidants and antioxidants status in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) with relation to oral vitamin E supplementation / A.M. Raut, A.N. Suryakar, D. Mhaisekar, R.K. Padalkar // *J. Assoc. Physicians India.* — 2012. — Vol. 60. — P. 82. PMID: 23029757.
49. Traber M.G. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective / M.G. Traber, J.F. Stevens // *Free. Radic. Biol. Med.* — 2011. — Vol. 51, № 5. — P. 1000–1013. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017.
50. Tsiligianni I.G. A systematic review of the role of vitamin insufficiencies and supplementation in COPD / I.G. Tsiligianni, T. van der Molen // *Respir. Res.* — 2010. — Vol. 11. — P. 171. doi: 10.1186/1465-9921-11-171.
51. Vitamin E isoforms directly bind PKC $\alpha$  and differentially regulate activation of PKC $\alpha$  / C.A. McCarty, Y. Yoon, C. Panagabko et al. // *Biochem. J.* — 2012. — Vol. 441, № 1. — P. 189–198. doi: 10.1042/BJ20111318.
52. Vitamin E down-modulates mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-kappaB and inflammatory responses in lung epithelial cells / B. Ekstrand-Hammarström, C. Osterlund, B. Lilliehöök, A. Bucht // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 147, № 2. — P. 359–369. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03285.x.
53. Vitamin C for preventing and treating the common cold / R.M. Douglas, H. Hemila, R. D'Souza et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. № 4. — CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub3.
54. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention / S.J. Padayatty, A. Katz, Y. Wang et al. // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2003. — Vol. 22, № 1. — P. 18–35. PMID: 12569111.
55. Worrall G. Common cold // *Can. Fam. Physician.* — 2011. — Vol. 57, № 11. — P. 1289–1290. PMID: 22084460.
56. Zingg J.M. Non-antioxidant activities of vitamin E / J.M. Zingg, A. Azzi // *Curr. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 11, № 9. — P. 1113–1133. PMID: 15134510.

Получено 01.08.2018 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Волосовець О.П.<sup>2</sup>, Борисова Т.П.<sup>1</sup><sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### Медикаментозне управління окислювально-відновним станом організму при захворюваннях органів дихання (частина 4)

**Резюме.** В огляді літератури наведені сучасні дані щодо групи антиоксидантних вітамінів — аскорбінової кислоти та токоферолу. Показано їх антиоксидантну та імун-

номодулюючу дію при захворюваннях органів дихання. **Ключові слова:** захворювання органів дихання; антиоксидантна система; медикаментозне управління

A.E. Abatur'ov<sup>1</sup>, A.P. Volosovets<sup>2</sup>, T.P. Borysova<sup>1</sup><sup>1</sup>State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Drug management of oxidation-reduction state of the body in respiratory tract diseases (part 4)

**Abstract.** The review of the literature presents modern data on antioxidant vitamins — ascorbic acid and tocopherol. Their antioxidant activity and immunomodula-

tory action in diseases of the respiratory system is shown. **Keywords:** diseases of the respiratory system; antioxidant system; drug management